Münster 1936 No 199 Med DiSS
Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber Genoskopolamin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Helmut Lenze
aus Enniger.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber Genoscopolamin.

Von Helmut Lenze.

Unter der Bezeichnung „Genalkaloide“ fassen Max und Michel Polonowski[1]) die Amin-Oxyde der Alkaloide zusammen, die nach ihren Untersuchungen die gleichen Eigenschaften wie ihre Grundalkaloide bei stark geminderter Toxizität besitzen. Das Genoscopolamin wurde von genannten Autoren zum ersten Male im Jahre 1925 beschrieben.[2])

Ueber die Vergleichswirkung von Genalkaloiden und ihren Grundalkaloiden liegen bereits Ergebnisse vor. Von Polonowski an Hunden angestellte Versuche haben ergeben, daß die toxische Dosis des Genoscopolamins für diese Tierart zweihundertmal höher liegt als bei Scopolamin. Bei gleicher Dosierung hat das Genoscopolamin beim Hund per os eine schwächere und langsamer eintretende Wirkung als das Scopolamin (5 mg per kg Körpergewicht); die pupillenerweiternde Wirkung bei subkutaner Applikation beider Stoffe war ebenfalls die gleiche. Die günstigsten Erfolge beim Menschen (paralysis agitans) wurden von H. W. Stenwers[3]) an einem seiner Fälle dargetan.

Darnach dürfte die spekulative Polonowski'sche Annahme, nach welcher die Genalkaloide gerade unter denjenigen Umständen in das wirksamere Alkaloid umgewandelt werden, in

---

[1]) Max und Michel Polonowski: Ueber die Aminoxyde der Alkaloide. Bulletin de la société de Chimie, Bd. 49, 1926 S. 1147; Bd. 41, 1927 S. 1186, 1190, 1209. Comptes rendus de l'académie des Sciences, 1927, S. 331 u. 277, zitiert nach: Chem. Zentralblatt.

[2]) Comptes rendus de l'académie des Sciences, 1925, S. 1755.

[3]) Meded. Rijksinst. pharmako-therap. Onderz Nr. 19, 424—34, 1930 (Holländisch) zitiert nach: Ber. über die ges. Phys. und exper. Pharmakologie Bd. 58, S. 405.

welchen diese Veränderung am Platze ist und in dieser Form wirksamer und gefahrloser seien als die entsprechenden Alkaloide, in ihrer Allgemeinheit nicht zutreffen. Experimentelle Untersuchungen liegen sonst nicht vor. Die mehr allgemein gehaltene Angabe, daß das Genoscopolamin wie überhaupt die Genalkaloide bei stark herabgesetzter Toxizität eine erheblich größere therapeutische Breite haben als ihre Ausgangsalkaloide, bedarf noch der genaueren Nachprüfung. Diese war die Aufgabe vorliegender Arbeit.

Die vergleichenden Untersuchungen zwischen Scopolamin und Genoscopolamin erstreckten sich auf folgende Versuchsanordnungen:

1. Toxizität und Allgemeinwirkungen an Mäusen,
2. Wirkung auf die Atmung,
3. Wirkung auf den Blutdruck mit Vagusreizung,
4. Wirkung auf die Pupillenweite,
5. Wirkung auf die Magensaftsekretion,
6. Wirkung auf den Warmblüterdarm,
7. Wirkung auf das isolierte Froschherz,
8. Gegenwirkung gegen die Kontraktur von Lentin (Carbaminoylcholin) am Froschmuskel.

1. Toxizität und Allgemeinwirkungen.

Die subkutane Injektion von Scopolamin und Genoscopolamin bei Mäusen verursachte nach anfänglich beschleunigter Atmung und offenbarem Flüssigkeitsbedürfnis bei sehr gesteigerter Reflextätigkeit nach 1—2 Stunden Benommenheit, Atemnot und schwere Lähmungserscheinungen an den Extremitäten. Der schwere Zustand verschlimmert sich bei Steigerung der Gabengrößen und führt innerhalb weniger Stunden zum Tode. Die die schweren Vergiftungserscheinungen hervorrufende Gabengröße sei als toxische Dosis bezeichnet. Das Vergiftungsbild zeigte bei beiden Alkaloiden keine Unterschiede. Die Versuchsergebnisse sind aus nachfolgender Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1.

Toxische und letale Dosen in Milligramm pro 20 Gramm Maus:

Scopolamin		Genoscopolamin	
toxische Dosis	letale Dosis	toxische Dosis	letale Dosis
6 — 8	10	25 — 30	45 — 50

Die toxischen Dosen von Genoscopolamin liegen um 4—5 mal höher als die des Scopolamins, wobei die eintretende schädigende Wirkung beim Scopolamin bedeutend schneller eintritt. Entsprechend ist auch die letale Gabe auf das 4—5 fache erhöht.

Die Spanne zwischen der toxischen und tödlichen Dosis ist für Genoscopolamin größer als für Scopolamin, woraus eindeutig auch auf eine Vergrößerung der therapeutischen Wirkungsbreite des Genoscopolamins geschlossen werden kann.

2. **Wirkung auf die Atmung.**

Die beiden Alkaloide wurden am Kaninchen, und zwar am gleichen Tier (2,5 kg) an verschiedenen Tagen, geprüft. Bei normaler Atmung wurde in allen Fällen von Scopolamin- bzw. Genoscopolamingaben eine plötzliche, steile Atemvolumsteigerung bei anfangs relativ geringer Frequenzzunahme, später aber sehr starker Atembeschleunigung erreicht. Bei gleichen Gaben beider Vergleichsgifte war der Anfangseffekt der gleiche. Die nicht unerhebliche Atembeschleunigung stieg beim Scopolamin nach 10—15 Minuten intravenöser Darreichung auf ihren Höchstwert. Die Wirkung beider Vergleichsgifte war nach 30 Minuten aufgehoben. Die Atemerregung wird durch die gleichen Gabengrößen hervorgerufen, mit dem Unterschiede der schnelleren Wirkung des Scopolamins. (Tabelle 2)

Diese zentrale Atemerregung durch Scopolamin bzw. Genoscopolamin wird durch Morphin verhindert. Es entspricht also das Verhalten des Atemzentrums den anderen zentralen Erregungssymptomen durch Scopolamin und Genoscopolamin, wie

Tabelle 2.

Atemerregung durch Scopolamin und Genoscopolamin.

(10 mg. i. v. pro 2,5 kg.) Zeit in 3 Minuten-Abständen

A. Scopolamin.

Atemvolumen ccm pro ½ Min.	400	410	400	640	570	410	450	500	470	465	400	410	400
Atemfrequenz pro ½ Min.	31	31	31	35	42	51	54	46	38	35	29	33	30

Injektion

B. Genoscopolamin.

Atemvolumen ccm pro ½ Min.	440	440	440	520	610	520	480	465	420	390	425	440	445
Atemfrequenz pro ½ Min.	30	30	30	36	38	48	50	46	39	33	31	30	30

Injektion

sie auch in unseren Mäuseversuchen zur Beobachtung kamen, die nach Mehes[4]) durch Morphin unterdrückt werden.

Anstatt der anfänglichen, starken Atemvertiefung und der nachfolgenden, ungünstigen Oberflächenatmung resultiert bei der Kombination von Scopolamin und Genoscopolamin mit Morphin eine ruhige, gleichmäßige Atmung bei gleichzeitiger Schlafvertiefung. Die Untersuchungen ergaben, daß das Morphin die zentral erregende Wirkung des Genoscopolamins um ein Drittel länger unterdrückt als die des Scopolamins. Die Wirkung einer intravenösen Gabe von 10 mg Scopolamin bzw. Genoscopolamin bei vorheriger Morphininjektion von 10 mg am Kaninchen ist in Tabelle 3 dargestellt.

[4]) Mehes: Archiv für experimentelle Phathologie und Pharmakologie 142, S. 309, 1929.

Tabelle 3.

Scopolamin- und Genoscopolamin (10 mg. pro 2,5 kg.) auf die Atmung bei vorheriger Morphininjektion (10 mg. pro 2,5 kg.)

A. Scopolamin-Morphin.

Atemvolumen ccm pro ½ Min.	Atemfrequenz pro ½ Min.	Zeit in
normal: 290	30	5 Minuten-Abständen
290	30	
nach Injektion von 10 mg. M.: 160	10	Zeit in
150	10	5 Minuten-Abständen
150	10	
nach Injektion von 10 mg. Scopolamin: 120	10	
165	6	Zeit in
145	8	10 Minuten-Abständen
170	9	
260	16	
315	24	
290	30	
295	30	

B. Genoscopolamin-Morphin.

Atemvolumen ccm pro ½ Min.	Atemfrequenz pro ½ Min.	Zeit in
normal: 360	30	5 Minuten-Abständen
355	30	
nach Injektion von 10 mg. M.: 280	18	Zeit in
285	18	5 Minuten-Abständen
285	18	
nach Injektion von 10 mg. Genoscopolamin: 220	14	
250	18	
300	19	
300	19	
315	19	Zeit in
315	20	10 Minuten-Abständen
305	19	
365	20	
420	25	
430	30	
390	30	
360	30	

Da die Toxizität wesentlich geringer ist, die atemerregende Wirkung aber schon bei gleichen Gabengrößen eintritt, so ist bei der Kombination von Genoscopolamin und Morphium die therapeutische Breite vergrößert.

3. **Wirkung auf den Blutdruck mit Vagusreizung.**

In tiefer Numal-„Roche"-Narkose (intraperitoneale Injektion) wurde der Vagus der Katze säuberlichst freigelegt und gegen Eintrocknen geschützt. Gerinnungshemmung nach Trendelenburg. Quecksilbermanometer. Die Wirkung der faradischen Reizung wurde bei 4—5 Rollenabständen geprüft, und zwar zunächst in normalem Zustande und dann bei fraktionierten intravenösen Gaben von Scopolamin bzw. Genoscopolamin. Offenbar ist das Entgiftungsvermögen dem Scopolamin gegenüber bei Kaninchen sehr erheblich. Dafür sprechen unsere Versuche, in denen bei fraktionierter Zufuhr mehr als das 6fache der auf einmal gegebenen tödlichen Dosis vertragen wird, ohne daß die Reizbarkeit des Vagus dadurch beeinflußt wird. Wir kamen bis zu 605 mg bei intravenöser Darreichung pro Tier. Katzen waren für diese Versuche brauchbar.

Die Ergebnisse der Reizversuche sind in Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4.

	Scopolamin:				
Rollenabstand:	20	15	10	5	0
Reizung: nach 1. normal	+	++	+++	++++	++++
2. 10 mg Scopolamin	+	++	+++	++++	++++
3. weiteren 10 mg Scopolamin	—	—	—	—	—
	Genoscopolamin:				
Rollenabstand:	20	15	10	5	0
Reizung: nach 1. normal	+	++	+++	++++	++++
2. 20 mg Genoscopolamin	—	—+	+	+	+

Aus Tabelle 4 ist zu ersehen, daß nach 10 mg Scopolamin die Reizwirkung unerheblich herabgesetzt ist, nach weiteren 10 mg jedoch völlig ausbleibt. Nach einmaliger Darreichung von 20 mg Genoscopolamin war auch noch bei weitem Rollenabstand die elektrische Reizung des Vagus nicht völlig ausgeschaltet. Die Herabsetzung der Reizwirkung blieb bei beiden Stoffen noch nach 45 Minuten nachweisbar.

Genoscopolamin ist also sehr viel schwächer wirksam als Scopolamin. Ein genauer quantitativer Vergleich ist deswegen nicht möglich, weil die Untersuchungen nicht am gleichen Tier vorgenommen werden konnten. Bei den für Ausschaltung der Vagusreizung notwendigen Gabengrößen trat bei beiden Stoffen am 2. Tage der Tod der Tiere ein. Wieweit dabei die Kombination mit Numal beteiligt ist, ist nicht zu entscheiden.

4. Wirkung auf die Pupillenweite.

Die Untersuchungen auf die Veränderung der Pupillenweite wurden an Mäuseaugen nach der Methode von Pulewka[5]) nach subkutaner Zufuhr gemessen. Die in Einzelhaft gehaltenen männlichen, ausgesuchten Mäuse wurden mit Gerste und Wasser einmal täglich gefüttert. Die Käfige wurden öfters gereinigt, um die Wiederaufnahme der ausgeschiedenen Giftstoffe und somit Fehlerquellen möglichst auszuschalten. Sämtliche Untersuchungen fanden statt in der Zeit von 16—17 Uhr (Monat Januar) mittels eines im Dunkelzimmer aufgestellten Mikroskops mit eingebautem Okularmikrometer. Die 15fache Vergrößerung und das Licht einer 40-Watt Birne aus 15—20 cm Entfernung erwiesen sich als bequemste und günstigste Handhabung. Nachdem der Normalwert jeden Tieres rechts wie links und somit der Durchschnittswert jeder aus 4 Mäusen bestehenden Gruppe ermittelt war, wurde die Scopolamin- und die Genoscopolamingruppe je einmal mit 0,0015 mg und 0,0025 mg subkutan gespritzt und alle 20 Minuten untersucht. 12 Teilstriche des Okularmikrometers entsprechen in Wirklichkeit 1 mm. Die unten gefundenen Werte sind nach der Einteilung des Okularmikrometers angegeben. (Tabelle 5. A u. B)

Während beim Scopolamin die kleinere der von uns benutzten Dosis annähernd maximale Erweiterung am Mäuseauge her-

[5]) Pulewka: Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie Bd. 168, S. 217. 1932.

Tabelle 5.

A. Scopolamin-Gruppe:

	Niedrigster Wert	Höchster Wert	Mittelwert
Maus 1	3,0	3,2	3,1
Maus 2	2,9	3,5	3,2
Maus 3	3,5	3,65	3,6
Maus 4	3,4	3,6	3,5

Normaler Durchschnittswert: 3,35 — ca. 0,35 m/m.

Entsprechend wurden die Durchschnittswerte der Genoscopolamingruppe und nach den verschiedenen Injektionen bestimmt.

1. Subkut. Injektion von 0,0015 mg. Scopolamin nach:

20	40	60	80 Minuten.	
16,1	17,4	17,4	15,7	— (ca. 1,3 — 1,45 m/m.)

2. Subkut. Injektion von 0,0025 mg. Scopolamin nach:

20	40	60	80 Minuten.	
15,3	17,8	20,1	18,5	— (ca. 1,3 — 1,6 m/m.)

B. Genoscopolamin-Gruppe:

	Niedrigster Wert	Höchster Wert	Mittelwert
Maus 1 Maus 2 Maus 3 Maus 4	— errechnet wie oben		

Normaler Durchschnittswert: 3,4 — ca. 0,35 m/m.

1. Subkut. Injektion von 0,0015 mg. Genoscopolamin nach:

20	40	60	80 Minuten.	
5,57	6,5	6,08	5,25	— (ca. 0,5 m/m.)

2. Subkut. Injektion von 0,0025 mg. Genoscopolamin nach:

20	40	60	80 Minuten.	
6,75	12,5	15,46	14,9	— (ca. 0,5 — 1,25 m/m.)

vorruft, ist die Wirkungsstärke selbst der höheren Genoscopolamingabe weit unter der Kurve des Scopolamins. Das Scopolamin ist also hier mindestens 2—2,5 mal so stark wirksam wie das Genoscopolamin.

5. Wirkung auf die Magensaftsekretion.

Die Hemmung der Magensaftsekretion durch Scopolamin und Genoscopolamin wurde an einem 15 kg schweren Hunde mit Magenfistel ermittelt. Das Tier blieb 24 Stunden nüchtern und zunächst wurde, nachdem der Magen gespült war, die Sekretion des nüchternen Tieres für die Dauer einer Stunde beobachtet; sie betrug in jedem Falle ca. 4 ccm in der Stunde. Zur Sekretionsanregung wurde nun 0,2 mg Histamin subkutan gespritzt, das, wie entsprechende Vorversuche am gleichen Tage ergaben, immer konstante Werte von Sekretionssteigerung lieferte und somit die Gewähr brauchbarer Vergleichsziffern gab. Der Höchstwert nach Histamin ist etwa nach 30 Minuten erreicht, bleibt dann für längere Zeit hoch, um nach ca. 100 Minuten wieder zur Norm abzufallen. (Tabelle 6)

Tabelle 6.

Histaminwirkung (0,2 mg) gemessen in 5 - Minutenportionen:	
Nach: 1 – 5 Minuten:	0,65 ccm.
Nach: 5–10 Minuten:	1,17 ccm.
Nach: 10–15 Minuten:	1,82 ccm.
Nach: 15–20 Minuten:	2,92 ccm.
Nach: 20–25 Minuten:	3,44 ccm.
Nach: 25–30 Minuten:	3,57 ccm.
Nach: 30–35 Minuten:	3,83 ccm.
Nach: 35–40 Minuten:	3,90 ccm.
Nach: 40–45 Minuten:	3,77 ccm.
Nach: 45–50 Minuten:	3,90 ccm.
Nach: 50–55 Minuten:	4,02 ccm.
Nach: 55–60 Minuten:	3,96 ccm.

45 Minuten nach der Histamininjektion wurden 1,0 1,5 und 2,0 mg Scopolamin bzw. Genoscopolamin subkutan gespritzt und der Abfall der Sekretionsmengen pro 5 Minuten beobachtet. Bereits in der zweiten 5-Minutenperiode nach Injektion trat eine Abnahme ein und nach weiteren 10—15 Minuten war die volle Wirkung da, die nach der jeweils gegebenen Dosis verschieden ausfiel.

Aus der nachfolgenden Tabelle ist die Wirkung von 1 mg Scopolamin und 1,5 und 2 mg Genoscopolamin, 45 Minuten nach Histamingabe injiziert, für die Dauer einer Stunde, in 5-Minutenportionen zu ersehen. (Tabelle 7)

Tabelle 7.

A. Scopolamin 1,0 mg.

Histamin 0,2 mg.	nach	40 — 45	Minuten	3,77	ccm.
Scopolamin 1,0 „	„	45 — 50	„	3,57	„
	„	50 — 55	„	3,12	„
	„	55 — 60	„	2,21	„
	„	60 — 65	„	0,91	„
	„	65 — 70	„	0,91	„
	„	70 — 75	„	0,65	„
	„	75 — 80	„	0,71	„
	„	80 — 85	„	0,58	„
	„	85 — 90	„	0,65	„
	„	90 — 95	„	0,65	„

B. Genoscopolamin:

1.) 1,5 mg.

Histamin 0,2 mg.	nach	40 — 45	Minuten	3.77	ccm.
Genoscopolamin 1,5 „	„	45 — 50	„	3,52	„
	„	50 — 55	„	3,10	„
	„	55 — 60	„	2,20	„
	„	60 — 65	„	0,81	„
	„	65 — 70	„	0,78	„
	„	70 — 75	„	0,65	„
	„	75 — 80	„	0,60	„
	„	80 — 85	„	0,60	„
	„	85 — 90	„	0,65	„
	„	90 — 95	„	0,65	„

2.) 2,0 mg.

Histamin 0,2 mg.	nach	40 — 45	Minuten	3,77	ccm.
Genoscopolamin 2,0 „	„	45 — 50	„	3,31	„
	„	50 — 55	„	2,60	„
	„	55 — 60	„	1,95	„
	„	60 — 65	„	0,78	„
	„	65 — 70	„	0,45	„
	„	70 — 75	„	0,39	„
	„	75 — 80	„	0,19	„
	„	80 — 85	„	0,13	„
	„	85 — 90	„	0,13	„
	„	90 — 95	„	0,13	„

Das Ergebnis der Untersuchungen über die Veränderung der Magensaftsekretion durch Scopolamin und Genoscopolamin nach vorheriger Sekretionssteigerung durch Histamin ist dahin zusammenzufassen, daß das Scopolamin eine fast doppelt so stark hemmende Wirkung besitzt als Genoscopolamin. Die von uns verabfolgten Dosen wurden von den Versuchstieren stets gut vertragen.

6. Wirkung auf den Warmblüterdünndarm.

Die vergleichenden Untersuchungen auf die Veränderung der Darmtätigkeit und des Darmtonus durch Scopolamin und Genoscopolamin wurden in 2 Versuchsanordnungen am Kaninchendarm vorgenommen. Bei intravenöser Injektion und bei graphischer Darstellung der Darmbewegungen am intakten Tier in der Anordnung von Straub zeigten sich Scopolamin wie Genoscopolamin wenig wirksam am Darm. Ungefähr bei gleichen Gabengrößen beider Vergleichsgifte, bei ca. 10 mg pro Kaninchen, kam es zu einer geringen Erregung der Darmperistaltik. Bei hohen Gaben trat eine etwas ausgeprägtere Hemmung und Tonusherabsetzung ein. Ein quantitativer Unterschied beider Stoffe läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen.

Am überlebenden Kaninchendünndarm in der üblichen Anordnung wurden zu 40 ccm Tyrode 1,0—2,0—4,0 mg Scopolamin bzw. Genoscopolamin zugesetzt und hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke verglichen. Auch hier zeigte sich zu Beginn der Einwirkung eine leichte Erregung der Darmbewegungen, die dann nach etwa 3 Minuten in eine Herabsetzung der Darmbewegungen und des Tonus überging.

Am Warmblüterdarm erfolgt also durch Scopolamin sowohl als auch durch Genoscopolamin nach anfänglicher Steigerung der Darmtätigkeit und Tonuserhöhung eine deutliche Herabsetzung des Tonus und Beruhigung des Darmes, und zwar, bei den von uns verabfolgten Gaben bei beiden Vergleichsgiften gleich, nach ca. 3 Minuten. Dabei entsprach in ihren Wirkungen die doppelte Dosis Genoscopolamin der einfachen Scopolamingabe. In Kontrollversuchen mit 0,85% NaCl blieben Tonus und Darmtätigkeit unverändert.

7. Wirkung auf das isolierte Froschherz.

Um die physiologischen Kreislaufbedingungen des Herzens möglichst aufrecht zu erhalten und dem Herzen dauernd neue

Nährlösung zuzuführen, wurde zur Feststellung der Herzleistung eine von Sommerkamp ausgearbeitete Durchströmungsanordnung [6]) in einer von Zipf abgeänderten Form verwendet, die seit einigen Jahren im hiesigen Institut im Gebrauch ist und sich auf das Beste bewährt hat. Bei Zugabe von Giften zur Durchströmungsflüssigkeit wurde eine natürliche Verteilung gewährleistet.

Bei dieser Kanüle fließt die Durchströmungsflüssigkeit aus einer Vorratsflasche durch das Zuleitungsröhrchen in ein Reservoir und gelangt von dort durch eine, in die untere Hohlvene eingebundene Kanüle, in das Herz. Durch die Aortenkanüle, die innerhalb des Reservoirs verläuft, pumpt das Herz die Durchströmungsflüssigkeit wieder nach außen. Ueber der Niveaulinie ansteigende Flüssigkeit fließt durch ein Ueberlaufsrohr ab. Ein kontinuierlicher Abfluß ist durch ein angeschlossenes, kleines T-Rohr mit eingelegtem Faden garantiert; außerdem wird hierdurch ein konstanter Einströmungsdruck, unabhängig von der Höhe des Vorratsgefäßes, erreicht. Die Druckhöhe ist gleich dem Abstand zwischen Ueberlauf und Spitze der Venenkanüle. Vor jedem Versuche wurde das Abflußrohr mit einem Gummischlauch verbunden, der zunächst durch die Herztätigkeit luftfrei gepumpt und gefüllt wurde; er wurde alsdann an das Einlaufsrohr eingeschaltet, sodaß das Herz nunmehr in einem geschlossenen Kreislauf arbeitete, dessen Inhalt in unseren Versuchen (Herz + Reservoir + Gummischlauch) 4,0 ccm betrug. Vor dem Zusatz von Giftlösungen wurde ein entsprechendes Volumen der Innenflüssigkeit herauspipettiert. Luft und O_2 wurden der Durchströmungsflüssigkeit wie sonst, mittels Kapillare im Reservoir, zugeführt.

Die Auswertung von Scopolamin und Genoscopolamin wurde am durch Muskarin geschädigten Froschherzen vorgenommen. Es handelte sich um Herzen von Rana temporaria. Die Muskarinkonzentration betrug 1 : 25 000. Es wurde die Konzentration von Scopolamin bestimmt, welche die Muskarinschädigung bis zur normalen Schlagfolge wieder ausglich. Nachher wurde ausgewaschen, von neuem mit Muskarin vergiftet und dann die Vergleichslösung von Genoscopolamin zugesetzt.

In all unseren Versuchen am isolierten Froschherzen zeigte sich, daß eine Konzentration von 1 : 2 Millionen—2,5 Millionen Scopolamin etwa gleichwertig war mit einer Verdünnung von 1 : 1 Million—1,5 Millionen Genoscopolamin.

---

[6]) Freund u. König: Archiv für experimentelle Phathologie und Pharmakologie Bd. 125, S. 196, 1927.

8. Gegenwirkung gegen die Kontraktur von Lentin (Carbaminoylcholin) am Froschmuskel.

Wegen der praktischen Bedeutung des Scopolamins für die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit wurde die Wirkung von Scopolamin und Genoscopolamin auf die Lentinkontraktur des Rektus abdominis des Frosches untersucht. Als Versuchstier wurde Rana temporaria verwendet. Die Versuche wurden in folgender Weise durchgeführt:

Die Frösche wurden 24 Stunden vorher im warmen Zimmer gehalten. Die säuberlichst präparierten Muskeln wurden vor Beginn jedes Versuches längere Zeit (ca. 3 Std.) in der üblichen Anordnung in O_2 durchperlter Ringerlösung aufgehängt. Eine Wirkung war nur mit neutralisierten Lösungen zu erzielen. Nachdem in Vorversuchen die wirksamen Grenzkonzentrationen ermittelt waren, wurden die homologen Muskeln desselben Tieres mit Scopolamin und Genoscopolamin vorbehandelt, beiden darauf steigende Lentinkonzentrationen zugeführt und die kontrakturhemmende Wirkung von Scopolamin und Genoscopolamin graphisch dargestellt.

Das Ergebnis war folgendes:

Der durch Lentinkonzentrationen 1 : 100 000—1 : 1 Million und höher hervorgerufene Tonusanstieg wurde durch nachträglichen Zusatz von Scopolamin bzw. Genoscopolamin selbst in hohen Gaben nicht beeinflußt. Dagegen konnte bei Umkehrung des Versuches, durch Vorbehandlung der Muskeln mit Scopolamin bzw. Genoscopolamin, die kontrakturhemmende Wirkung beider Vergleichsgifte dargestellt werden, und zwar zeigte Scopolamin einen etwa doppelt so starken antagonistischen Effekt als Genoscopolamin.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß sowohl Scopolamin als auch Genoscopolamin an allen Versuchsobjekten prinzipiell gleichsinnig wirkt. Ein Vergleich beider Gifte ergibt, daß das Genoscopolamin weniger toxisch, aber auch weniger wirksam ist als das Scopolamin. Während die toxische und letale Dosis des Genoscopolamins etwa 4—5 mal größer ist als die des Scopolamins, beträgt die Herabsetzung der wirksamen Konzentration nur etwa die Hälfte. Daraus ergibt sich die Berechtigung, das Genoscopolamin als ein entgiftetes Scopolamin zu bezeichnen.

Ergebnisse:

1. Scopolamin und Genoscopolamin zeigen eine gleichsinnige pharmakologische Wirkung.
2. Die toxische und letale Dosis des Genoscopolamins beträgt das 4—5 fache der des Scopolamins.
3. Die Wirkung des Genoscopolamins auf die normale Atmung und die durch Morphium geschädigte Atmung, auf die Erregbarkeit des Vagus, auf die Pupillenerweiterung, die Magensaftsekretion und die Darmbewegung, auf das durch Muskarin geschädigte Froschherz und auf die Lentinkontraktur des Rektus abdominis des Frosches ist etwa halb so groß wie die des Scopolamins.
4. Genoscopolamin besitzt eine größere therapeutische Breite als Scopolamin.

Lebenslauf.

Am 14. November 1908 wurde ich in Enniger (Westf.) als Sohn des Brennereibesitzers Anton Lenze geboren. Nach 9jährigem Besuch des Gymnasiums erhielt ich in Beckum im März 1928 das Reifezeugnis. Ich wandte mich dem Studium der Medizin zu und bestand an der Universität in Münster im Herbst 1930 die ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1934 das Staatsexamen mit gut.

Helmut Lenze.